

1816

ICS 11.040.40
CCS C 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1877—2022

体外循环器械中双酚基丙烷(BPA)残留量 测定方法

Determination of 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (BPA) released from
extracorporeal circulation devices

2022-10-17 发布

2023-10-01 实施

国家药品监督管理局 发布



目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 浸提液的制备	1
5 推荐的测定方法	2

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用体外循环设备标准化技术委员会(SAC/TC 158)归口。

本文件起草单位：广东省医疗器械质量监督检验所、贝恩医疗设备(广州)有限公司、山东威高血液净化制品股份有限公司、河南省驼人医疗科技有限公司、苏州百特医疗用品有限公司。

本文件主要起草人：徐苏华、陈嘉晔、黄敏菊、田莉艳、陈华燕、罗洁伟、刘雨、宋修山、张菁、赵艳、刘婧群、曲亚南、温少君。

引 言

2,2-双(4-羟基苯基)丙烷(双酚A(BPA)),主要用于生产聚碳酸酯、环氧树脂、聚砜树脂、聚苯醚树脂、不饱和聚酯树脂等多种高分子材料。体外循环器械中血液透析器、血液透析过滤器、氧合器的血液通道和血液透析管路的部分部件属于聚碳酸酯材质,某些血液透析器和透析过滤器等器械还采用聚砜树脂作为膜材料,因此可能含有BPA单体残留。

资料表明,BPA属低毒性化学物。动物试验发现BPA有模拟雌激素的效果,即使很低的剂量也能使动物产生雌性早熟、精子数下降、前列腺增长等作用。此外,有资料显示,BPA具有一定的胚胎毒性和致畸性,可明显增加动物卵巢癌、前列腺癌、白血病等癌症的发生。

目前,我国体外循环器械中的国家标准和行业标准中均未规定BPA限量要求。

本文件描述了体外循环器械中BPA残留量的试验方法。另外,器械在临床的应用情况有很大的差异,在某些情况下,已发表的文献方法包括本文件所给出的方法不一定适用于所有可能的体外循环器械。因此,任何表明其分析可靠的方法,都可以使用。“分析可靠”是指器械在特定浸提介质及条件下获得的浸提液进行BPA残留量分析时,所选择的方法经方法学验证具有足够的精密度、准确性、线性、灵敏度和选择性。

本文件参考了医疗器械常规性能测试方法的国际标准。

本文件不涉及动物和临床研究的相关要求,对BPA的残留量测定研究可作为制造商质量体系的一部分。

体外循环器械中双酚基丙烷(BPA)残留量测定方法

1 范围

本文件规定了以双酚基丙烷(BPA)为原料生产的材料所制造的体外循环器械中 BPA 残留量测定方法。

本文件适用于以 BPA 为原料生产的材料所制造的体外循环器械。

注：本文件所指体外循环器械包括血液透析器、血液透析滤过器、氧合器、血液透析管路等。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法
中华人民共和国药典（四部）

3 术语和定义

本文件没有需要界定的术语和定义。

4 浸提液的制备

4.1 通则

对使用 BPA 作为原料生产的体外循环器械中 BPA 残留量的浸提液的制备，应考虑该器械在临床中的使用情况选择适宜的浸提液制备方法，如浸提溶剂、时间、温度和作用方式等。

注：湿膜透析器产品可按照说明书进行预处理后再进行供试液制备。

本文件所提到的密度为 0.937 3 g/mL~0.937 8 g/mL 的乙醇水混合液（以下简称乙醇水混合液，20℃，用液体比重天平或精度相当的设备配置，试验用水应符合 GB/T 6682 的要求）为推荐的浸提溶剂，也可使用其他经过验证的严于临床试验使用条件的浸提溶剂；对于临床使用时间较长的器械（>24 h/次），参照 GB/T 16886.18 可采用极限浸提方式。

宜对浸提液制备方法进行论证，证明器械所选用的浸提条件代表产品在预期使用中带给患者的最大风险。

根据体外循环器械材料、临床使用特点，是否易于切割，参照 GB/T 16886.12 可选择下述推荐的加严浸提或模拟浸提。

4.2 加严浸提

4.2.1 样品分割

参考 GB/T 14233.1 中表 1 的制样方式，选择其中适合的方法，加乙醇水混合液，在 37℃±1℃下

以 150 r/min 密封振摇 24 h(器械使用时间 \leq 24 h/次),或采用严于单个器械临床最长使用时间的浸提时间,然后取部分浸提液作为试验液。

4.2.2 样品不分割

以乙醇水混合液为浸提介质,采用在一个或多个维度下,严于临床使用条件的浸提参数进行浸提。这些浸提参数包括:浸提介质用量、浸提温度、浸提时间、浸提方式(如循环、内腔充满等方式)、是否动态浸提及其动态参数等。

注:浸提介质用量可参考具体样品相关产品标准中检验液的制备条款。例如:血液透析器的浸提介质用量依据 YY 0053 中检验液制备,采用 500 mL 较合适。

4.3 模拟浸提

根据器械临床接触性质,参照 GB/T 16886.18 对器械进行模拟浸提。模拟浸提的参数选择一般需考虑临床实际接触介质及其用量、接触时间、温度、接触方式等参数。浸提介质用量与 4.2.2 相同。

某些情况下可能很难完全采用与临床实际接触性质完全相同的试验参数,尤其是接触介质,如血液接触,可能需要采用其他替代血液介质完成浸提,如采用牛血浆代替。因而,该情况下的模拟浸提实际上是更加接近于临床实际的一种浸提方式。

由于器械在临床使用过程中存在较大差异,尤其是体外循环器械实际接触介质,可能除了包括血液以外,还可能包括种类繁多的其他输注或交换液体的直接或间接接触,在进行模拟浸提时,若试验介质在第 5 章规定的试验条件下产生干扰,宜采用经方法学验证的其他条件。

5 推荐的测定方法

5.1 高效液相色谱法

5.1.1 试剂和材料

BPA 标准品($C_{15}H_{16}O_2$, CAS 号:80-05-7):纯度 $>$ 99%;乙腈:色谱纯;无水乙醇,分析纯。

5.1.2 仪器和设备

仪器和设备包括以下内容:

- a) 高效液相色谱仪:配备紫外检测器;
- b) 恒温振荡器;
- c) 蠕动泵;
- d) 密度计;
- e) 分析天平(精度为万分之一)。

5.1.3 工作标准溶液的制备

用分析天平精密称定 0.2 g BPA 标准品,乙醇水混合液溶解,容量瓶定容至 100 mL,摇匀;然后用乙醇水混合液稀释,配制成 100 mg/L 的标准储备液。

用乙醇水混合液稀释成质量浓度范围为 0.05 mg/L~1.00 mg/L 的 BPA 系列标准溶液,至少配制 5 个质量浓度的标准溶液。

5.1.4 供试品溶液和空白溶液的制备

供试品溶液制备:可以直接定量取用浸提液作为供试品溶液;如所取用的浸提液测定结果不在标准

曲线范围内,可经过浓缩或稀释的方法得到供试品溶液。

空白溶液制备:在浸提液制备期间,置入与试验样品同样的容器中,并采用同样的浸提条件得到的乙醇水混合液。

5.1.5 液相色谱条件

色谱条件如下。

a) 色谱柱: C18 柱(250 mm×4.6 mm)或等效色谱柱。

注:如采用等效色谱柱,其色谱条件可能不一致。

b) 推荐条件如下:

——流动相 A: 水;

——流动相 B: 乙腈(体积比),采用梯度洗脱方式,洗脱梯度表见表 1。

c) 柱箱温度: 35 ℃。

d) 流速: 1 mL/min。

e) 检测器波长: 280 nm。

表 1 洗脱梯度表

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	70	30
2	70	30
9	20	80
13	20	80
14	70	30
16	70	30

5.1.6 测定及结果分析

5.1.6.1 标准溶液和样品

分别取配制好的标准溶液、空白溶液和供试品溶液,推荐进样量 20 μL 进行测定。

5.1.6.2 系统适用性

取质量浓度为 0.05 mg/L 的 BPA 标准溶液,在上述色谱条件下进行测定,待测物质与其他峰无干扰,分离度、灵敏度、拖尾因子和重复性符合《中华人民共和国药典(四部)》高效液相色谱法相关要求,理论塔板数不低于 2 000。

5.1.6.3 定量分析

5.1.6.3.1 外标法

采用外标法,分别对标准溶液、空白溶液和供试品溶液进行分析,建立标准曲线及回归方程,并计算样品浸提液中 BPA 含量。

5.1.6.3.2 绘制标准曲线

以标准溶液的 BPA 质量浓度为横坐标,以对应峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,得到线性回归方

程。按式(1)计算回归参数。

$$y_1 = a \times x_1 + b \dots\dots\dots(1)$$

式中:

- y_1 —— 标准溶液的 BPA 峰面积;
- a —— 回归曲线斜率;
- x_1 —— 标准溶液的 BPA 质量浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- b —— 回归曲线截距。

对空白溶液和供试品溶液依次进样,扣除空白溶液的 BPA 峰面积,得到供试品溶液的 BPA 峰面积。

5.1.6.3.3 结果计算

供试品溶液的 BPA 质量浓度 X_2 按式(2)计算。

$$X_2 = (y_2 - b) / a \dots\dots\dots(2)$$

式中:

- X_2 —— 供试品溶液的 BPA 质量浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- y_2 —— 供试品溶液的 BPA 峰面积;
- b —— 回归曲线截距;
- a —— 回归曲线斜率。

由式(2)得到的供试品溶液的 BPA 质量浓度,根据供试品溶液制备中的供试品溶液体积,通过数学换算计算出 BPA 的残留量,单位以“mg/kg”或“mg/套”表示。计算结果以平行测定值的算术平均值表示,保留两位有效数字。

如果所测样品结果不在标准曲线范围内,应改变标准溶液的质量浓度重新作标准曲线。

5.2 其他方法

有些复杂器械的样品浸提液色谱图可能会出现其他色谱峰。可采用气相色谱-质谱联用(GC-MS),液相色谱-质谱联用(LC-MS)测定法进行定性及进一步的定量检测,需要另外验证方法的可靠性。

参 考 文 献

- [1] GB/T 14233.1 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分:化学分析方法
 - [2] GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照材料
 - [3] GB/T 16886.18 医疗器械生物学评价 第18部分:材料化学表征
 - [4] YY 0053 血液透析及相关治疗 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器
-

中华人民共和国医药
行业标准
体外循环器械中双酚基丙烷(BPA)残留量
测定方法

YY/T 1877—2022

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

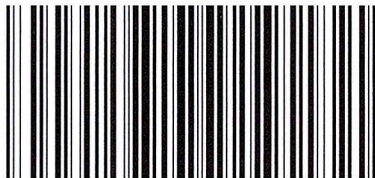
*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 20 千字
2022年10月第一版 2022年10月第一次印刷

*

书号: 155066·2-36817 定价 20.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1877—2022



码上扫一扫 正版服务到